
Burosumab per al tractament de la hipofosfatèmia congenita

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

21 de gener de 2021

Versió 1.0

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Manges, Victòria Martorell, Ricard Mesía, Alba Prat, Clara Pérez-Mañá, Manel Ramos, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Experts clínics externs: Pedro Arango (Servei de Nefrologia de l'Hospital de Sant Joan de Déu), Gema Ariceta (Servei de Nefrologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron) i Sílvia Marin del Barrio (Servei d'Endocrinologia de l'Hospital Sant Joan de Déu).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Daniel Gay, Mercè Obach, Caridad Pontes i Roser Vives.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Burosumab per al tractament de la hipofosfatèmia congènita. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: burosumab, hipofosfatèmia lligada al cromosoma X, raquitisme hipofosfàtic, malaltia minoritària.

Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
3. Àrea descriptiva del medicament	7
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia	9
Assaigs clínics	9
6. Avaluació de la seguretat	16
Esdeveniments adversos.....	16
Contraindicacions, precaucions i interaccions.....	18
Pla de gestió de riscos.....	19
7. Validesa interna i aplicabilitat	19
8. Àrea econòmica.....	21
Cost del tractament / Cost incremental	21
Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	23
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	24
Bibliografia.....	26

1. Punts clau

- Burosumab és un anticòs monoclonal recombinant humà que inhibeix l'activitat del factor de creixement de fibroblasts 23 (FGF23), i ha estat autoritzat per al tractament de la hipofosfatèmia lligada al cromosoma X (HLX) en pacients ≥ 1 any d'edat i adolescents en creixement que disposin d'evidència radiogràfica de malaltia òssia.
- L'evidència disponible que ha permès l'autorització condicional prové d'un assaig de fase II, obert i de cerca de dosi en infants de 5 a 12 anys d'edat i d'un estudi obert en infants d'1 a 4 anys. Actualment, també està disponible l'estudi confirmatori, vinculat a l'autorització condicional, de fase III, controlat davant de la teràpia convencional (fosfats i vitamina D) en pacients pediàtrics d'1 a 12 anys d'edat.
- Burosumab, a la dosi inicial de 0,8 mg/kg cada dues setmanes, ha mostrat una millora estadísticament significativa de la gravetat del raquitisme mesurada amb l'escala RGI-C davant de la teràpia convencional (diferència d'1,1 [IC 95%: 0,8 a 1,5]; $P < 0,0001$). Aquest resultat és consistent amb l'obtingut en variables secundàries clau i amb els resultats de l'estudi pivot.
- Malgrat els resultats demostrats per burosumab en el benefici dels defectes ossis, es desconeix la seva traducció en la progressió de la malaltia i en la qualitat de vida del pacient, així com en la millora de les complicacions relacionades amb la teràpia convencional (p. ex: hiperparatiroidisme secundari i nefrocalcinosi).
- La majoria d'esdeveniments adversos notificats per a pacients tractats amb burosumab es relacionen amb el lloc de la injecció. Els esdeveniments dentals i gastrointestinals també van ser més freqüents en la branca de burosumab. Es consideren riscos rellevants: la hiperfosfatèmia, la mineralització ectòpica, la hipersensibilitat greu, la toxicitat reproductiva femenina i l'hiperparatiroidisme.
- Amb la informació actualment disponible, manquen dades o són limitades en pacients naïfs al tractament convencional, en pacients amb RSS < 2 (pacients amb raquitisme lleu) i pacients entre 13 i 17 anys d'edat.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

AUTORITZACIÓ INDIVIDUALITZADA

2. Àrea descriptiva del problema de salut

Descripció del problema de salut

La hipofosfatèmia lligada al cromosoma X (HLX) és una malaltia congènita d'herència dominant, crònica i debilitant, causada per mutacions inactivadores al gen PHEX (en anglès: *Phosphate-regulating gene with Homologies to endopeptidases on the X chromosome*). Malgrat que la patogènesi de la HLX no està del tot definida, s'ha identificat que la pèrdua de funció de l'enzim PHEX condueix a l'augment del factor de creixement de fibroblasts FGF23 circulant, factor que inhibeix el transport de sodi i fosfats, prevé l'activació de la vitamina D a nivell renal i afavoreix el catabolisme de la vitamina D activa. Aquest efecte explica la majoria de característiques de la patologia que inclou la pèrdua crònica de fosfats a nivell renal amb la consegüent hipofosfatèmia, la síntesi deficient de vitamina D activa i la mineralització òssia anòmala que es manifesta en forma de raquitisme i osteomalàcia, principalment.¹⁻³

La HLX és una malaltia minoritària que suposa el 80% dels raquitismes hipofosfatèmics familiars. A Europa, la incidència estimada és d'1:20.000 nascuts vius i la prevalença oscil·la entre 1,7 a 4,8 per 100.000 persones.^{4,5}

Les manifestacions clíniques de la malaltia poden variar àmpliament, inclús entre membres de la mateixa família.³ A més, malgrat que la disminució de fosfat sèric és semblant entre homes i dones, el grau d'afectació òssia també pot variar entre gènere.⁶ En tot cas, la majoria dels casos es posen de manifest durant els dos primers anys de vida amb deformitats òssies que afecten, sobretot, les extremitats inferiors i que provoquen alteracions de la marxa, una pèrdua potencial de creixement i dolor.^{7,8} D'altra banda, també s'observen problemes dentals i pèrdua d'audició en alguns pacients. La presència dels signes i símptomes associats a la malaltia afecta directament en la realització de les activitats de la vida diària amb conseqüències a nivell emocional i psicològic.⁹

En adults, la malaltia s'associa a la baixa estatura, osteomalàcia, dolor ossi, osteoartritis, pseudofractures, rigidesa, disminució de la mobilitat articular i malaltia dental. Els pacients adults també poden presentar pèrdua d'audició.⁸

Les complicacions relacionades amb la progressió de la malaltia, així com el dolor i l'impacte en la mobilitat que experimenten els pacients, es tradueix en una disminució de la qualitat de vida tant de l'infant com de l'adult.⁹

El diagnòstic de la patologia es basa principalment en l'associació de les troballes clíniques, radiològiques i bioquímiques. En pacients pediàtrics, el diagnòstic s'hauria de considerar en cas de presència clínica i/o radiològica de retard motor, debilitat muscular i deformitat amb predomini de les extremitats inferiors, raquitisme i disminució de la velocitat de creixement, juntament amb nivells de fosfat sèric per sota el rang de referència (associat a la pèrdua renal d'aquest), en absència de vitamina D o dèficit de calci. Aquesta simptomatologia també pot anar acompanyada d'abscessos dentals i pèrdua prematura de peces dentals. En adults, el diagnòstic s'hauria de considerar en presència o història de deformitats en les extremitats inferiors, i signes d'osteomalàcia en el context de nivells sèrics de fosfats per sota el rang de referència.⁸ No obstant això, en infants i adults l'afectació òssia de la malaltia és variable i pot arribar a afectar el macís facial, el crani i la columna vertebral.

Actualment, també es recomana el diagnòstic genètic per confirmar la sospita clínica, per descartar altres raquitismes congènits i perquè representa la base del consell genètic familiar.

Tractament de la malaltia

Actualment, no existeix un tractament específic per la HLX. La teràpia actual consisteix en l'administració oral de fosfats juntament amb anàlegs de vitamina D activa, amb l'objectiu de corregir o millorar el raquitisme, les deformitats òssies, la salut dental, el creixement longitudinal i la simptomatologia associada amb la debilitat muscular.^{8,10}

La dosi òptima de sals de fosfat varia en relació amb el període de desenvolupament amb la màxima velocitat de creixement.⁸ Així, els dos primers anys de vida i durant l'època puberal les dosis de fosfats són més elevades.

Malgrat això, el tractament tardà, la baixa estatura al moment del diagnòstic, el sexe masculí i el mal compliment farmacològic s'han associat a un pitjor pronòstic i a menys resposta clínica.

A més a més, un 25-40% dels pacients amb una malaltia ben controlada i sota tractament òptim mostren una fallada en el creixement lineal. Alguns estudis han suggerit un benefici de la utilització de l'hormona de creixement en aquests casos, si bé la indicació i el monitoratge del tractament s'ha de realitzar de manera individualitzada i per experts en la patologia.^{8,11}

Es recomana evitar la cirurgia durant la infantesa, però les deformitats òssies més greus, a vegades, poden requerir un abordatge quirúrgic, ja que es tornen irreversibles un cop acaba l'etapa de creixement i podrien originar dolor crònic.

En adults no hi ha un consens explícit per al tractament de la patologia, ja que no es disposa de dades d'eficàcia i seguretat favorables amb el tractament convencional i tampoc es coneix la història natural de la malaltia a llarg termini.⁶

Una limitació important de la teràpia convencional és que no corregeix la hipofosfatèmia ni la pèrdua renal de fosfats i no es normalitza el teixit ossi de l'individu afectat. A més, el règim de dosificació de la teràpia convencional també suposa un repte per a l'adherència del pacient, amb una freqüència de presa de 4 a 6 vegades al dia. L'elevada càrrega terapèutica, juntament amb les cirurgies correctores de les deformitats òssies, interfereixen en l'activitat escolar i laboral. Per altra banda, l'aparició de complicacions associades a les dosis altes de fosfat oral i de vitamina D, com la hipercalciúria, la nefrocalcinosi o l'hiperparatiroidisme, fa que se suspengui el tractament en finalitzar l'etapa de creixement i, per norma general, només es reinicia en cas de clínica compatible amb osteomalàcia en l'edat adulta.⁷

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de burosumab

Burosumab (Crysvita®)	
Laboratori	Kyowa kirin
Presentacions	Crysvita 10 mg solució injectable Crysvita 20 mg solució injectable Crysvita 30 mg solució injectable
Excipients de declaració obligatòria	Sorbitol
Codi ATC	M05BX05: medicaments per al tractament de malalties òssies. Altres medicaments que afecten l'estructura òssia i la mineralització
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització/finançament	-
Condicions de dispensació	Hospitalari
Informació de registre	Medicament orfe

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Mecanisme d'acció

Burosumab és un anticòs monoclonal recombinant humà (IgG1) que s'uneix al factor de creixement de fibroblasts 23 (FGF23) i inhibeix la seva activitat. En inhibir el FGF23, augmenta la reabsorció tubular renal del fosfat i la concentració sèrica d'1,25-dihidroxivitamina D. L'objectiu final del tractament amb burosumab és minimitzar les conseqüències clíniques de la malaltia en aconseguir nivells normals de fosfats.

Indicacions i data d'autorització

EMA (19.02.2018): autorització condicional lligada a la realització d'un assaig clínic fase 3 controlat amb el tractament estàndard (fosfats i vitamina D) i a la presentació dels resultats actualitzats dels estudis principals (201 i 205).

- Tractament de la hipofosfatèmia lligada al cromosoma X amb evidència radiogràfica de malaltia òssia en infants d'1 any d'edat o més i adolescents amb esquelet en creixement.

FDA (17.04.2018)

- Tractament de la hipofosfatèmia lligada al cromosoma X en pacients adults i pediàtrics d'1 any o més.

Posologia i forma d'administració

Burosumab s'administra cada 2 setmanes, per via subcutània, a una dosi d'inici de 0,8 mg/kg (dosi màxima: 2 mg/kg fins a 90 mg). Totes les dosis s'han d'arrodonir als 10 mg més pròxims i s'han d'ajustar segons la concentració sèrica de fosfat en dejú.

Una setmana abans d'iniciar el tractament amb burosumab, s'ha de suspendre el tractament convencional amb fosfats i anàlegs de vitamina D.

El tractament ha de ser iniciat per un metge o metgessa amb experiència en el maneig dels pacients amb malalties òssies metabòliques o amb experiència en el tractament de la malaltia òssia mineral.

Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pediatría	No hi ha dades en infants menors d'un any.
Insuficiència renal	No s'han realitzat estudis en pacients amb insuficiència renal. No s'ha d'administrar burosumab a pacients amb malaltia renal greu o terminal.
Embaràs i lactància	No hi ha dades en dones embarassades, però sí de toxicitat en reproducció animal, per la qual cosa no es recomana utilitzar burosumab durant l'embaràs ni en dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes anticonceptius. Es desconeix si burosumab s'excreta per la llet materna. Per tant, no es pot excloure el risc en lactants.

Dades farmacocinètiques

L'**absorció** de burosumab des de les zones d'injecció subcutània fins a la circulació sanguínia és gairebé completa. Després de l'administració subcutània, el temps fins a arribar a les concentracions sèriques màximes (T_{màx}) és aproximadament de 5 a 10 dies. La concentració sèrica màxima (C_{màx}) i l'àrea sota la corba de concentració i temps (AUC) en sèrum és proporcional a la dosi en l'interval de dosis de 0,1 a 2 mg/kg. El seu volum de distribució en els pacients amb HLX s'aproxima al volum plasmàtic, la qual cosa suggereix una **distribució** extravascular limitada. Com que és una immunoglobulina natural que es compon únicament d'aminoàcids i carbohidrats, és poc probable que s'elimini per mecanismes metabòlics hepàtics i s'espera que el seu **metabolisme i la seva eliminació** segueixin les vies de degradació per formar pèptids petits i aminoàcids individuals, amb excreció directa. L'eliminació de burosumab depèn del pes corporal i s'estima que és de 0,136 L/dia en pacients amb HLX pediàtric (30 kg), amb una semivida d'eliminació (t_{1/2}) d'aproximadament 19 dies.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de setembre de 2019.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de burosumab per al tractament de la HLX prové de 2 estudis fase II i un estudi confirmatori fase III.

Estudi **pivot** per a l'autorització condicional:

- UX023-CL201 (EudraCT:2014-000406-35/NCT02163577):¹² estudi fase II, obert, de cerca de dosi, en infants de 5 a 12 anys, de 64 setmanes de durada. Els pacients van ser assignats aleatòriament (1:1) a rebre dosis de burosumab cada 2 setmanes o cada 4 setmanes.

Estudi de suport:

- UX023-CL205 (NCT02750618):¹³ no controlat, en població pediàtrica d'1 a 4 anys, de 64 setmanes de durada.

Aquests estudis oferien la possibilitat als pacients de continuar tractament durant una fase d'extensió de 96 setmanes addicionals, els resultats dels quals encara no estan disponibles.

Estudi **confirmatori** vinculat a l'autorització condicional:

- UX023-CL301 (EudraCT: 2016-000600-29/NCT02915705):¹⁴ estudi de fase III, controlat davant de fosfat oral en combinació amb calcitriol, en infants d'1 a 12 anys, de 64 setmanes de durada.

Es troben en marxa un estudi observacional (NCT03651505) prospectiu de 10 anys de durada per caracteritzar la malaltia i obtenir informació a llarg termini d'efectivitat i seguretat de burosumab, així com un registre internacional de 1.200 pacients amb HLX amb la mateixa durada (NCT03193476); els resultats finals s'esperen per al 2028 i 2029, respectivament.

5. Avaluació de l'eficàcia

Assaigs clínics

Estudi pivot UX023-CL201

L'estudi pivot CL201, de cerca de dosi, tenia per a objectiu avaluar la farmacodinàmica i seguretat de burosumab en pacients pediàtrics de 5 a 12 anys d'edat amb HLX. Es va realitzar una comparació no formal amb una cohort històrica (UX023-CL002).⁶

Inicialment, els pacients van ser assignats a rebre burosumab cada 2 setmanes o cada 4 setmanes. En cadascun dels grups de tractament, es van incloure els pacients seqüencialment en cohorts definides segons la dosi d'inici (dosis d'inici de 0,1, 0,2 o 0,3 mg/kg per al braç de tractament cada 2 setmanes i 0,2, 0,4 o 0,6 mg/kg per al braç de tractament de cada 4 setmanes). Durant el període de titulació, que durava 16 setmanes, la dosi de burosumab es podia ajustar cada 4 setmanes segons els nivells sèrics de fòsfor, fins a un màxim de 2 mg/kg. Durant el període de tractament de 48 setmanes, es podia seguir ajustant la dosi fins a arribar a l'objectiu. Posteriorment, els pacients podien passar a una fase d'extensió de 96 setmanes on tots rebien la pauta establerta de cada 2 setmanes.

Estudi confirmatori UX023-CL301

L'estudi CL301 tenia per a objectiu comparar l'eficàcia i seguretat de burosumab amb l'estàndard de tractament de la HLX.

Abans de l'aleatorització, els pacients van realitzar un període de rentat on es va discontinuar la teràpia convencional durant una setmana.

Després de l'aleatorització, el braç control va reiniciar el tractament convencional i el braç de tractament experimental va iniciar l'administració de burosumab a la dosi de 0,8 mg/kg cada 2 setmanes. Aquesta dosi es podia augmentar cada 2 setmanes segons un protocol establert d'acord amb els valors de fòsfor sèric.

En el braç control es va permetre realitzar ajust de dosi de fosfats i vitamina D durant l'assaig.

Les característiques principals dels assaigs es presenten a la taula 3.

Taula 3. Característiques principals dels assaigs clínics de burosumab

	UX023-CL201 (pivot)	UX023-CL301 (confirmatori)
Disseny	Fase 2, obert, de cerca de dosi, multicèntric, aleatoritzat (1:1)	Fase 3, obert, multicèntric, aleatoritzat (1:1), amb control actiu Criteris d'estratificació: gravetat (escala Thacher $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$), edat (< 5 vs. ≥ 5 anys), regió (Japó vs. altres)
Nombre de pacients	N = 52	N = 61
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> • Edat de 5 a 12 anys (en creixement) • Diagnòstic d'HLX genètic o FGF23 sèric > 30 pg/mL • Fòsfor sèric $\leq 2,8$ mg/dL (0,904 mmol/L) • Creatinina sèrica normal • Alçada $< p$ 50 per edat i sexe • Evidència radiogràfica de malaltia òssia (raquitisme, RSS $\geq 1,5$ punts) 	<ul style="list-style-type: none"> • Edat d'1-12 anys • Fòsfor sèric $< 0,97$ mmol/L (3 mg/dL) • Diagnòstic genètic d'HLX • RSS ≥ 2 • Teràpia convencional almenys 6 i 12 m consecutius previs en < 3 i > 3 anys, respectivament
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> • Tractament amb: metabòlits o anàlegs de vit D 14 dies previs al període de cribratge. Fosfats orals, calcimimètics, hidròxid d'alumini, corticoides sistèmics i tiazida 7 dies previs al període de cribratge. Hormona de creixement 3 mesos previs al període de cribratge. Bifosfonats 6 mesos o més durant els 2 anys previs al període de cribratge • Nefrocalcinosis per ecografia renal grau ≥ 3 • Hipocalcèmia o hipercalcèmia • Hiperparatiroidisme terciari 	<ul style="list-style-type: none"> • Tanner ≥ 4 • Alçada $> p$ 50 • Tractament amb hormona de creixement 12 mesos previs al període de cribratge • Hormona paratiroide plasmàtica > 19 pm/L (180 pg/ml). • Hipocalcèmia o hipercalcèmia. • Nefrocalcinosis per ecografia renal grau ≥ 4 • En llista per cirurgia ortopèdica
Durada	64 setmanes	64 setmanes
Grup intervenció	Burosumab 0,1-2 mg/kg/2 setmanes (N = 26) Burosumab 0,2-2 mg/kg/4 setmanes (N = 26)	Burosumab 0,8 mg/kg/2 setmanes* (N = 29)
Grup control	No es disposa. Els resultats d'aquest estudi es van comparar amb la cohort històrica UX023-CL002 (no formal)	Fosfat oral 20-60 mg/kg/dia en combinació amb alfacalcidol 40-60 ng/kg/dia o calcitriol 20-30 ng/kg/dia (N = 32)
Variable principal i tipus d'anàlisi	Canvi respecte al basal en la puntuació total de l'escala de gravetat de raquitisme de Thacher (RSS)	Canvi en la gravetat del raquitisme (escala RGI-C) respecte a la teràpia convencional a la setmana 40
Càlcul de mida mostral	Es va estimar que 50 pacients aporten un poder del 90% per detectar una diferència en la variable principal de 0,5 punts ($\alpha = 0,05$, bilateral)	Es va estimar que 60 pacients aporten un poder del 80% per detectar una diferència en la variable principal de 0,4 punts ($\alpha = 0,05$, bilateral). ITT

*Possibilitat d'incrementar la dosi a 1,2 mg/kg/2 setmanes en cas de 2 determinacions predosi de P sèric per sota d'1,03 mmol/L (3,2mg/dL) i un augment del P sèric respecte al basal $< 0,16$ mmol/L (0,5 mg/dL), sense haver perdut una dosi de burosumab. **FD**: farmacodinàmica; **FGF23**: factor de creixement de fibroblasts; **HLX**: hipofosfatèmia lligada al cromosoma X; **ITT**: població amb intenció de tractar; **p 50**: percentil 50 en funció d'edat i sexe i segons país; **RGI-C**: en anglès *Radiographic Global Impression of Change*; **RSS**: escala de gravetat de raquitisme.

Variables utilitzades als assaigs

A continuació es presenta una taula amb les variables primàries i secundàries clau dels dos estudis.

Taula 4. Variables utilitzades als assaigs

Variable principal	Comentaris
Escala d'impressió radiogràfica global de canvi (RGI-C) (variable principal estudi confirmatori UX023-CL301)	Avalua els canvis en la gravetat del raquitisme i l'arcuació respecte al valor basal utilitzant radiografies de canell i genoll. Aquesta escala ordinal és específica de la malaltia i té 7 punts: +3 (<i>curació completa o propera del raquitisme</i>) +2 (<i>millora substancial del raquitisme</i>) +1 (<i>millora mínima del raquitisme</i>) 0 (<i>sense canvis</i>) -1 (<i>mínim empitjorament del raquitisme</i>) -2 (<i>empitjorament moderat del raquitisme</i>) -3 (<i>empitjorament greu del raquitisme</i>) Aquesta variable es va avaluar com a primària a la setmana 40 i com a secundària a la setmana 64.
Canvi respecte al basal en la puntuació total de l'escala de gravetat del raquitisme o RSS (variable principal de l'estudi pivot UX023-CL201 i secundària a estudi confirmatori UX023-CL301)	El <i>Rickets Severity Score</i> (RSS) és un mètode de puntuació radiogràfica que permet avaluar la gravetat del raquitisme nutricional als canells i als genolls, d'acord amb el grau de desgast metafisial, ventalls, lluentor, separació i la proporció de la placa de creixement afectada. La puntuació màxima de 10 punts indica major gravetat, amb una puntuació total possible de 4 punts per als canells i 6 punts per als genolls (la puntuació total és la suma de la puntuació del canell i el genoll). La puntuació es realitza sense comparar amb imatges anteriors i s'assigna a l'individu en un moment concret.
Variables secundàries rellevants	Comentaris
Percentatge de pacients amb resposta	Es va considerar resposta una puntuació global mitjana en la RGI-C $\geq +2,0$.
Canvi respecte al basal en les puntuacions Z de l'alçada	La puntuació Z indica el nombre de desviacions estàndard de la població de referència del mateix rang d'edat i del mateix sexe. Les puntuacions Z superiors indiquen un millor resultat.
Canvi respecte al basal en la puntuació Z de la velocitat de creixement	Es va calcular una puntuació de velocitat de creixement Z basada en l'estàndard de Tanner. La puntuació Z indica el nombre de desviacions estàndard de la població de referència del mateix rang d'edat i del mateix sexe. Les puntuacions Z superiors indiquen un millor resultat. El canvi respecte al basal es va calcular per a aquells pacients que tenien registres de creixement previs a l'inici de l'estudi.
Test de la marxa de 6 minuts	Permet valorar la mobilitat en aquells pacients ≥ 5 anys, com a percentatge dels valors previstos per a una població normal amb la mateixa edat i sexe.
Canvis en les deformitats de les extremitats inferiors	<i>Lower limb deformity score</i> , mesurada a la setmana 64 a partir de l'escala ordinal de la RGI-C adaptada per avaluar el <i>genu varo</i> i el <i>genu valgum</i> .
Canvis en el dolor i la funcionalitat referits pel pacient	Mesurats amb el <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> desenvolupat per la Societat d'Ortopèdia Pediàtrica de l'Amèrica del Nord (POSNA-PODCI). La puntuació va de 0 a 100, els valors més alts indiquen millor funcionalitat o menys dolor.
Canvi respecte al basal en les puntuacions de les dimensions de dolor, mobilitat i fatiga del qüestionari PROMIS (Patient-reported Outcomes Measurement Information System)	Per la dimensió d'interferència del dolor, les disminucions indiquen menys dolor, per a la dimensió de funció física de mobilitat, els augments indiquen una major mobilitat i per a la fatiga, les disminucions indiquen menys fatiga. En pacients ≥ 5 anys.
Canvis en el dolor	Mesurada amb l'escala de dolor de cares revisada (FPS-R, <i>Faces Pain Scale-revised</i>). En pacients ≥ 5 anys.
Canvis respecte al basal en marcadors farmacodinàmics	Canvis respecte al basal en: <ul style="list-style-type: none"> fosfatasa alcalina sèrica 1,25-dihidroxivitamina D sèrica P sèric reabsorció tubular renal de P (màxim de reabsorció tubular de fosfat per a la taxa de filtrat glomerular (TmP/GFR) percentatge de pacients que arriben al rang normal de concentració de P sèric (3,2-6,1 mg/dL)

Característiques dels pacients inclosos

En general, les característiques basals demogràfiques i clíniques estaven ben balancejades entre els grups de tractament. A l'estudi pivot UX023-CL201, la majoria dels pacients tenien algun familiar amb HLX (65,4%), principalment la mare, i presentaven mutacions al gen PHEX (86,5%). El 94,2% dels pacients havien rebut teràpia convencional durant, aproximadament, 6,7 anys. L'edat a l'inici de tractament va ser de 2,14 anys.

A l'estudi confirmatori UX023-CL301, cal ressaltar que els pacients designats a la branca de teràpia convencional havien rebut tractament previ durant més temps i a una edat mitjana més primerenca que no pas la branca de burosumab. Tanmateix, la gravetat del raquitisme mesurat amb l'escala RSS va ser similar entre tots dos grups.

Les característiques basals dels pacients d'ambdós estudis es presenten a la taula 5.

Taula 5. Característiques basals dels pacients inclosos

	CL201	CL301	
	Burosumab c/2set (N = 52)	Burosumab (N = 29)	Teràpia convencional (N = 32)
Edat (anys), mitjana (DE)	8,5 (1,87)	5,8 (3,4)	6,3 (3,2)
Rang d'edat	5-12	1-12	1-12
Homes, %	46,2%	45%	44%
Alçada de peu (percentil per edat i sexe), mitjana (DE)	8,67 (11,52)	--	--
Alçada de peu (Z-score), mitjana (DE)	-1,89 (0,996)	-2,3 (1,2)	-2,1 (0,9)
Velocitat de creixement pretractament (cm/any), mitjana (DE)	5,35 (1,28)	--	--
Nombre de pacients que rebien tractament convencional previ, n (%)	49 (94,2%)	29 (100%)	32 (100%)
Durada de la teràpia convencional prèvia (anys), mitjana (DE)	6,72 (2,57)	3,32 (3,2)	4,31 (3,03)
Edat d'inici de la teràpia convencional (anys), mitjana (DE)	2,14 (1,58)	2,61 (2,5)	2,07(2,03)
Escala de gravetat del raquitisme (RSS)			
Mitjana (DE) canell	0,6 (0,578)		
Mitjana (DE) genoll	1,20 (0,636)		
Mitjana (DE) total	1,80 (1,086)	3,17 (0,98)	3,19 (1,15)

*Nombre de pacients corresponent a nombre de radiografies de canell i genoll avaluables a parells en l'anàlisi.

Resultats

Estudi pivot UX023-CL201

Els resultats de la variable primària mostren una millora estadísticament significativa de la puntuació RSS a la setmana 40 i 64 per als dos grups de tractament (vegeu taula 6). Les reduccions van ser superiors en aquells pacients més greus en el moment basal (RSS inicial $\geq 1,5$; N = 34) que en pacients amb malaltia més lleu (RSS inicial $< 1,5$; N = 18). Així doncs, el canvi en l'escala RSS a la setmana 40 va ser de $-1,49 (\pm 0,09; P < 0,0001)$ i de $+0,22 (\pm 0,12; P < 0,057)$ en el subgrup més greu i més lleu, respectivament.

El resultat de la variable primària és consistent amb els obtinguts en les variables secundàries més rellevants. Així, la puntuació global de l'escala RGI-C va mostrar una millora substancial del raquitisme (RGI-C $\geq +2$) en el 54% dels pacients a la setmana 40 i els resultats es va mantenir a la setmana 64. Aquest percentatge va ser del 94% en el grup de pacients amb RSS inicial $\geq 1,5$ tractats cada 2 setmanes.

Taula 6. Resultats de l'assaig pivot

Estudi UX023-CL201	C/2 set N = 26	C/4 set N = 26
RSS	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)
Basal	1,92 (1,17)	1,67 (1)
S40	0,75 (0,55)	1,06 (0,53)
Canvi S40 respecte a basal	-1,06 (0,110); p < 0,001	-0,73 (0,1); p < 0,001
S64	0,81 (0,6)	0,94 (0,1)
Canvi S64 respecte a basal	-1,00 (0,110); p < 0,0001	-0,84 (0,098); p < 0,0001
Puntuació RGI-C		
S40	+1,66 (0,091)	+1,47 (0,135)
S64	+1,56 (0,112)	+1,58 (0,112)
Velocitat de creixement (cm/any)		
Basal	5,45 (1,17)	5,24 (1,4)
S64	6,14 (1,47)	5,67 (1,2)
Canvi respecte a basal	+0,73 (1,4); p = 0,016	+0,37 (2,1); p = 0,4114
Puntuació Z per a l'alçada		
Basal	-1,72 (1,03)	-2,05 (0,96)
S64	-1,54 (1,13)	-1,92 (0,84)
Canvi respecte a basal	+0,19; p = 0,0002	+0,12; p = 0,046
TM6M (metres)		
Basal	479,92 (84,8)	486,34 (108,6)
S64	533,85 (58,7)	525,85 (89,5)
Canvi respecte a basal	+52,67; p < 0,0001	+40,59; p < 0,0001

RSS: Rickets Severity Score; **RGI-C:** escala d'impressió radiogràfica global de canvi; **S40:** setmana 40; **S64:** setmana 64; **TM6M:** test de la marxa en 6 minuts.

També es va poder observar una millora en la velocitat de creixement i en la capacitat de caminar en la població global.

Malgrat que els resultats de l'escala POSNA/PODCI demostren millores estadísticament significatives en les dimensions de funcionalitat física/esport (del 34% al 42%), així com del dolor/confort (del 35% al 42%), la magnitud de l'efecte i la rellevància clínica és difícil d'interpretar en la població pediàtrica.⁶

Estudi confirmatori UX023-CL301

Els resultats de la variable principal de l'estudi confirmatori demostren una millora estadísticament significativa dels pacients tractats amb burosumab davant de la teràpia convencional en la gravetat del raquitisme mesurada amb l'escala RGI-C. Així, a la setmana 40, la diferència entre grups va ser d'1,1. Aquesta diferència en la puntuació de l'escala RGI-C es va mantenir constant fins a la setmana 64. A més, la proporció de pacients que assoleixen una millora substancial del raquitisme (RGI-C \geq 2) va ser significativament major a la branca de burosumab respecte de la teràpia convencional.

Aquests resultats són consistents amb els obtinguts en altres variables secundàries clau com la disminució de la puntuació RSS i la de l'activitat de la fosfatasa alcalina (vegeu taula 7).

Taula 7. Resultats del assaig clínic fase 3 confirmatori

VARIABLE PRIMÀRIA	Burosumab N = 29	Teràpia convencional N = 32	
Canvi en la gravetat del raquitisme, escala RGI-C, LSM (DE)			Diferència (IC 95%); p
S40	+1,9 (0,1)	+0,8 (0,1)	1,1 (0,8 a 1,5); p < 0,0001
S64	+ 2,1 (0,1)	+1,0 (0,1)	1 (0,7 a 1,3); p < 0,0001
VARIABLES SECUNDÀRIES CLAU			
Pacients amb una puntuació global mitjana RGI-C \geq +2,0; N (%)			OR (IC 95%);p
S40	21 (72%)	2 (6%)	39 (7 a 212); < 0,0001
S64	25 (87%)	6 (19%)	34 (6 a 206); < 0,0002
Canvi respecte al basal en la puntuació total de l'escala RSS; LSM (DE)			Diferència (IC 95%); p
S40	-2,0 (0,1)	-0,7 (0,1)	-1,3 (-1,7 a -0,9); < 0,0001
S64	-2,2 (0,1)	-1,0 (0,2)	-1,2 (-1,6 a -0,8); < 0,0001
Puntuació RGI-C de la cama llarga; LSM (DE)			Diferència (IC 95%); p
S40	0,62 (0,15)	0,22 (0,08)	0,4 (0,07 a 0,72); < 0,0162
S64	1,25 (0,17)	0,29 (0,12)	0,97 (0,57 a 1,37); < 0,0001
Canvi respecte al basal en FA sèrica; % (DE)			Diferència (IC 95%); p
S40	-24% (14)	-7% (17)	ND < 0,0001
S64	-33% (13)	-5% (21)	< 0,0001
Canvi respecte al basal en P sèric; LSM (DE) mg/dl			Diferència (IC 95%) P
S40	0,92 (0,08)	0,20 (0,06)	0,71 (0,52 a 0,91); < 0,0001
S64	0,91 (0,08)	0,21 (0,09)	0,69 (0,49 a 0,90); < 0,0001
Màxim de reabsorció tubular de fosfat per la taxa de filtrat glomerular (TmP/GFR); LSM (DE) mg/dl			Diferència (IC 95%) P
S40	1,19 (0,11)	-0,16 (0,05)	1,35 (1,10 – 1,61); < 0,0001
S64	1,16 (0,13)	-0,09 (0,07)	1,25 (0,96 to 1,54); < 0,0001

VARIABLE PRIMÀRIA	Burosumab N = 29	Teràpia convencional N = 32	
Canvi respecte al basal a les puntuacions en el valor Z de l'alçada; LSM (DE)			Diferència (IC 95%); p
S40 ¹⁵	0,16 (0,052)	0,03 (0,03)	0,12 (0,01 to 0,24); 0,0408
S64	0,17 (0,07)	0,02 (0,04)	0,14 (0,0-0,29); 0,0490
Canvi respecte al basal a les puntuacions en el valor Z de la velocitat de creixement; (EE)			Diferència (IC 95%) P
Basal	-1,37 (0,28)	-0,96 (0,29)	--
S40	0,53 (0,38)	-0,37 (0,28)	--
S64	0,34 (0,31)	-0,75 (0,19)	P = 0,0047

FA: fosfatasa alcalina; RSS: *Rickets Severity Score*; RGI-C: escala d'impressió radiogràfica global de canvi; S40: setmana 40; S64: setmana 64.

La deformitat de les extremitats inferiors va millorar en ambdós grups a la setmana 64 (mesurada amb una escala de -2 a +2), amb una mitjana de puntuació de +1,3 (DE: 0,2) amb burosumab i de +0,3 (DE: 0,1) amb tractament convencional (diferència: 1, IC 95% 0,6 a 1,4, $p < 0,0001$).

La diferència entre grups de la velocitat de creixement va ser de 0,71 cm/any a favor del tractament amb burosumab a la setmana 64.

La millora de la mobilitat dels pacients es va mesurar amb el test de la marxa de sis minuts. A la setmana 40, els pacients amb edat igual o superior a 5 anys tractats amb burosumab van augmentar la distància recorreguda respecte al valor basal en 47,10 metres, davant de 3,65 metres dels pacients tractats amb teràpia convencional (diferència de 43,46 metres; IC 95%: -0,26 a 87,17; $p = 0,05$).¹⁵

Els resultats obtinguts en la branca de burosumab s'acompanyen de les dades farmacodinàmiques observades. Així, els nivells de fòsfor sèric s'incrementa fins a nivells semblants al límit inferior de la normalitat en els pacients tractats amb burosumab. En canvi, els nivells de fòsfor a la sang es van quedar per sota del límit inferior de la normalitat en els pacients tractats amb teràpia convencional.

Malgrat els resultats obtinguts amb tècniques d'imatge, no es van observar diferències en les variables PROMIS i FPS-R utilitzades per avaluar el canvi respecte al valor basal de la fatiga, la funció física i el dolor del pacient a la setmana 64.

Estudis de suport

Estudi UX023-CL205

Estudi de fase II, obert, en pacients pediàtrics d'1 a 4 anys amb HLX que havien rebut teràpia convencional prèvia. L'objectiu de l'estudi era avaluar la seguretat, farmacodinàmica, farmacocinètica i eficàcia de burosumab administrat per via subcutània cada dues setmanes durant un total de 64 setmanes de tractament.

La dosi inicial administrada de burosumab va ser de 0,8 mg/kg, però tres pacients la van augmentar a 1,2 mg/kg degut als resultats de fòsfor a la sang.

Dels 13 pacients inclosos, el 92% (N = 12) tenien una RSS inicial $\geq 1,5$.

La puntuació RSS a les 40 setmanes va passar de 2,9 (DE 1,4) a 1,2 (0,5) (diferència LSM -1,7; $P < 0,0001$) després del tractament amb burosumab i es va mantenir fins a la setmana 64.

Els resultats de la puntuació RGI-C van ser consistents amb els obtinguts per la puntuació RSS. Així, es va observar una millora de +2,3 (EE 0,1) a la setmana 40 i de +2,2 (EE 0,1) a la setmana 64. Tots els pacients van assolir la millora substancial del raquitisme ($RGI-C \geq 2$).

No es va observar una millora significativa en les puntuacions del valor Z de l'alçada, malgrat això la majoria de pacients es van mantenir per sobre del percentil 5.

6. Avaluació de la seguretat

Esdeveniments adversos

Per a l'avaluació de la seguretat de burosumab només s'han considerat els estudis pediàtrics que s'han utilitzat en l'avaluació del fàrmac.

Les reaccions adverses (RA) descrites a la fitxa tècnica com a molt freqüents, en pacients pediàtrics després de 64 setmanes de tractament, són: reaccions del lloc d'injecció (57%), mal de cap (54%), dolor a l'extremitat (42%), disminució de la vitamina D (28%), erupció cutània (23%), mal de queixal (19%), abscess dental (14%), miàlgia (14%) i mareig (11%).

Esdeveniments adversos més freqüents

Tots els pacients dels estudis pediàtrics (201, 205, 301) que van rebre burosumab cada 2 setmanes van experimentar algun esdeveniment advers (EA). Els EA d'interès més freqüentment observats en aquests estudis es mostren a la taula 7.

Taula 7. Resultats de seguretat dels estudis

	CL201* Burosumab	CL205 Burosumab	CL301	
			Burosumab	Teràpia convencional
Esdeveniments adversos (EA), n				
Qualsevol EA	26 (100%)	13 (100%)	29 (100%)	27 (84%)
Reaccions al lloc d'injecció	17 (65,4%)	4 (31%)	15 (52%)	0 (0%)
Cefalea	16 (61,5%)	2 (15%)	10 (34%)	6 (19%)
Tos	15 (57,7%)	11 (85%)	15 (52%)	6 (19%)
Nasofaringitis	8 (30,8%)	3 (23%)	11 (38%)	14 (44%)
Dolor en l'extremitat	9 (34,6%)	4 (31%)	11 (38%)	10 (31%)
Infecció del tracte respiratori superior	9 (34,6%)	9 (69%)	3 (10%)	3 (9%)
Vòmits	10 (38,5%)	6 (46%)	12 (41%)	8 (25%)
Artràlgia	7 (26,9%)	3 (23%)	13 (45%)	10 (31%)
Pirèxia	8 (30,8%)	9 (69%)	16 (55%)	6 (19%)
Borradura	7 (26,9%)	ND	3 (10%)	2 (6%)
Dolor abdominal superior	4 (15,4%)	2 (15%)	3 (10%)	3 (9%)
Dolor orofaringi	8 (30,8%)	2 (15%)	5 (17%)	1 (3%)
Diarrea	3 (11,5%)	4 (31%)	7 (24%)	2 (6%)
Congestió nasal	4 (15,4%)	5 (38%)	5 (17%)	1 (3%)
Nàusea	5 (19,2%)	ND	4 (14%)	1 (3%)

	CL201* Burosumab	CL205 Burosumab	CL301	
			Burosumab	Teràpia convencional
Rinorrea	2 (7,7%)	6 (46%)	7 (24%)	2 (6%)
Deficiència de vitamina D	5 (19,2%)	ND	6 (21%)	1 (3%)
Dolor orofaringi	8 (30,8%)	2 (15%)	5 (17%)	1 (3%)

La majoria d'EA de la branca de burosumab de l'estudi confirmatori es relacionen amb les reaccions en el lloc de la injecció, les quals van ser lleus i es van resoldre ràpidament. Els esdeveniments dentals i gastrointestinals van ser més freqüents a la branca de burosumab que en la branca de teràpia convencional. Així mateix, la disminució de vitamina D també va ser més comuna a la branca de burosumab on es va observar una davallada en les concentracions sèriques de 25(OH)D i un increment en les d'1,25(OH)₂D; aquest fet es pot interpretar com una millora en la conversió de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D.

Esdeveniments adversos greus

En l'estudi pivot, un pacient va experimentar un EA que consistia en febre elevada i miàlgia, moderadament greu, i es va considerar possiblement relacionat amb burosumab. En l'estudi 205, un pacient va presentar un abscess dentari, de gravetat moderada, que no es va relacionar amb el fàrmac.

En l'estudi confirmatori, 3 pacients del grup de teràpia convencional i 4 pacients del grup burosumab van experimentar un EA greu. Només l'artràlgia es va considerar relacionada amb el fàrmac, però es va resoldre espontàniament i no en va provocar la discontinuació.

Morts

No es va produir cap mort en els estudis inclosos en l'anàlisi de seguretat.

Discontinuations per esdeveniments adversos

Tampoc es van produir discontinuacions del tractament per EA en cap dels estudis en pacients pediàtrics.

Altres esdeveniments adversos d'interès

Un 57,7% dels pacients pediàtrics van experimentar una **reacció en el lloc d'injecció**; en general, localitzades i no associades a hipersensibilitat.

En l'estudi 201 es van detectar **reaccions d'hipersensibilitat** en 23 pacients (44,2%) i en 8 casos (15,4%) podrien estar relacionades amb el tractament, les més freqüents són erupció (25%), erupció en el lloc d'injecció (7,7%), dermatitis (3,8%), dermatitis al·lèrgica (3,8%), dermatitis de contacte (3,8%) i urticària (3,8%). Totes van ser lleus-moderades excepte un cas d'erupció que no es va considerar relacionat amb el tractament.

La **hiperfosfatèmia** va ser considerada un risc potencial del tractament amb burosumab pel seu mecanisme d'acció. No obstant això, cap dels pacients pediàtrics va superar el límit superior establert com a normal.

La **mineralització ectòpica** del cor, que va ser detectada a estudis preclínic, es va mesurar als estudis clínics per ecocardiografia amb una puntuació de 0 (cap) a 8 (important). Tots els pacients

van tenir una puntuació basal igual a 0 i només un pacient va presentar una puntuació igual a 1 a la setmana 88.

La **nefrocalcinosi** es va valorar mitjançant ecografia renal i es va puntuar de 0 (normal) a 5 (formació de pedres). A l'estudi 201, a la setmana 64, 6 pacients van incrementar la seva puntuació respecte al valor basal (1 pacient va passar de 0 a 1, 3 pacients d'1 a 2 i 2 pacients de 2 a 3). La resta de pacients van mantenir la seva puntuació inicial, excepte en dos casos en què la puntuació es va reduir. Els pacients que van augmentar la puntuació, en general, tenien nivells més alts de PTH i major excreció urinària de calci a nivell basal en comparació amb els altres pacients de l'estudi.

A l'estudi confirmatori CL301, el 28% (9/32) dels pacients en el grup de teràpia convencional i el 17% (5/29) de la branca burosumab presentaven puntuacions de nefrocalcinosi d'1 a 3 a l'inici del l'estudi. A la setmana 64 no va empitjorar cap de les puntuacions i no es van registrar nefrocalcinosis noves. A més, les puntuacions de nefrocalcinosi dels pacients que en presentaven a nivell basal van disminuir en el 78% i en el 60% en la branca de teràpia convencional i burosumab, respectivament.

A l'estudi CL301 es van detectar **anticossos antifàrmac** i en un pacient anticossos neutralitzants, però en cap cas es va observar una pèrdua d'eficàcia del tractament.

La **síndrome de cames inquietes** també es va identificar com a risc potencial en estar relacionat amb alteracions electrolítiques, entre altres, encara que no es va detectar en cap dels pacients del estudis pediàtrics.

Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat a la substància activa o a qualsevol dels excipients que conté.
- Administració simultània amb anàlegs de fosfat oral, vitamina D.
- El fosfat sèric per sobre de l'interval normal segons l'edat a causa del risc d'hiperfosfatèmia i les seves complicacions.
- Pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal en fase terminal.

Precaucions:

- La mineralització ectòpica (nefrocalcinosi) s'ha observat en pacients tractats amb anàlegs de fòsfor i vitamina D. És necessari el monitoratge de signes i símptomes de nefrocalcinosi, p. ex. per ecografia renal, a l'inici del tractament i cada 6 mesos durant els primers 12 mesos de tractament, i anualment després. Es recomana el seguiment de les fosfatases alcalines en plasma, calci, PTH i creatinina cada 6 mesos (cada 3 mesos per a infants d'1 a 2 anys). Es recomana fer un seguiment del calci i del fosfat d'orina cada 3 mesos.

- Per disminuir el risc d'hiperfosfatèmia i, per tant, de mineralització ectòpica, es recomana que el fosfat sèric en dejú sigui dirigit a l'extrem inferior del rang de referència normal per a l'edat. Es pot requerir interrupció de la dosi i/o reducció de la dosi.
- Els pacients tractats amb burosumab tenen major risc d'hiperparatiroidisme, per la qual cosa s'han de monitorar els nivells de PTH.
- L'administració pot provocar reaccions locals al lloc d'injecció; en cas que siguin greus, s'ha d'interrompre i administrar un tractament mèdic adequat. Cal procedir de la mateixa manera amb les reaccions d'hipersensibilitat.

Interaccions:

- L'administració simultània de burosumab amb fosfats orals i anàlegs de vitamina D està contraindicada, ja que pot provocar un augment del risc d'hiperfosfatèmia i d'hipercalcèmia.
- S'hauria de tenir precaució quan es combina burosumab amb medicaments calcimimètics. La coadministració d'aquests medicaments no s'ha estudiat en assaigs clínics i podria agreujar la hipocalcèmia.

Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: hiperfosfatèmia, mineralització ectòpica, hipersensibilitat greu, toxicitat reproductiva femenina i hiperparatiroidisme (potencials). Es considera que les dades són limitades en pacients amb insuficiència renal crònica i del seu ús a llarg termini.

A més, com a part del pla de gestió de riscos de burosumab es durà a terme un estudi clínic postautorització que avaluarà diversos aspectes de seguretat: mort, hospitalitzacions, càncer, malaltia cardiovascular, hiperfosfatèmia i les seves complicacions (mineralització ectòpica i hiperparatiroidisme), així com en dones embarassades i pacients amb malaltia renal crònica, que està previst que finalitzi el 2028. També hi ha en marxa un programa de monitoratge que pretén recollir informació d'efectivitat, farmacodinàmica i seguretat a llarg termini, els resultats del qual s'esperen per al 2028.

7. Validesa interna i aplicabilitat

El burosumab és el primer fàrmac amb autorització condicional a Europa per al tractament de la HLX en infants i adolescents. La seva autorització està recolzada per un primer estudi pivot CL201 i, posteriorment, per l'estudi confirmatori CL301. L'estudi pivot, que va donar lloc a l'autorització condicional, és un estudi de fase II, de cerca de dosi, obert i sense comparador. L'estudi CL301 va ser un requeriment de l'EMA.

L'estudi pivot que va donar suport a l'aprovació condicional, presenta moltes limitacions metodològiques que generen dubtes sobre la integritat dels resultats. Per una banda, es van realitzar diverses anàlisis intermèdies a partir de les quals es van implementar esmenes al protocol de l'estudi. Aquestes esmenes van tenir un impacte en la realització d'aquest i en les anàlisis

planificades, i estan relacionades amb l'increment de la mida de la mostra, els criteris d'inclusió i el tall de la puntuació RSS en les anàlisis de subgrups, entre d'altres. A més, sembla que es van comunicar i publicar resultats de l'estudi abans de la seva finalització, fet que va generar inquietuds sobre la credibilitat dels resultats.

D'altra banda, el disseny obert i la manca de grup control fan que els resultats s'hagin d'interpretar amb cautela. No obstant això, la Comissió Europea va considerar l'autorització del fàrmac condicionada a l'estudi CL301.

L'estudi confirmatori CL301 és un assaig clínic de fase III, obert i controlat davant de fosfat oral i vitamina D, considerats el tractament estàndard actual de la malaltia (CL301). Malgrat que el disseny obert de l'estudi és susceptible a introduir biaixos, la valoració de la variable primària es va realitzar per radiòlegs independents que desconeixien el tractament que rebien els pacients.

Les característiques basals i demogràfiques de l'estudi confirmatori no són del tot extrapolables a la població amb HLX del nostre entorn. Els criteris d'inclusió seleccionen pacients d'1 a 12 anys d'edat amb un estadi greu de raquitisme mesurat amb l'escala RSS ($RSS \geq 2$). L'anàlisi de subgrups de l'estudi CL201 va evidenciar un major benefici entre els pacients que presentaven RSS basal $> 1,5$. De fet, la magnitud de l'efecte observat ha estat més gran en l'estudi confirmatori, fet que es podria atribuir a l'enriquiment de la població de l'estudi. Per tant, els efectes observats amb burosumab podrien no ser extrapolables a pacients amb puntuacions RSS menors. Per altra banda, l'exclusió de pacients d'entre 13 i 17 anys genera incertesa sobre el benefici del fàrmac en la població en desenvolupament puberal.

El nombre de pacients inclosos és adequat tenint en consideració que es tracta d'una malaltia minoritària. En canvi, les dades actualment disponibles per avaluar l'eficàcia i seguretat a llarg termini són limitades; en aquest sentit es troben en marxa un estudi observacional prospectiu de 10 anys de durada per caracteritzar la malaltia i obtenir informació a llarg termini d'efectivitat i seguretat de burosumab, així com un registre internacional de 1.200 pacients amb HLX de la mateixa durada.

Les variables primàries utilitzades als estudis són la RSS (estudi pivot CL201) i la RGI-C (estudi confirmatori CL301). L'escala RSS és un mètode de valoració radiogràfic que s'ha utilitzat prèviament en l'avaluació de la gravetat del raquitisme nutricional. Actualment, l'escala RSS no està específicament validada per avaluar els canvis radiològics de la HLX, però tampoc es disposa d'un altre mètode de puntuació específic validat.

A més a més, ni l'escala RSS ni l'escala RGI-C s'utilitzen en la pràctica clínica habitual per a la valoració d'aquests pacients.

Els resultats d'eficàcia de burosumab observats a l'estudi confirmatori semblen indicar una millora dels defectes ossis valorats amb les escales RGI-C i RSS i són consistents amb els obtinguts prèviament a l'estudi pivot. No obstant això, la magnitud de l'efecte i la seva rellevància clínica són difícils d'interpretar. En el mateix sentit, es desconeix com es tradueixen aquests resultats en la progressió de la malaltia i la qualitat de vida del pacient.

Els resultats obtinguts de les variables secundàries com les relacionades amb el creixement i la capacitat de marxa indiquen una millora estadísticament significativa per als pacients tractats amb burosumab respecte als pacients tractats amb teràpia convencional. Malgrat això, es requereixen

resultats a més llarg termini per establir-ne correctament l'impacte en la talla final del pacient i la rellevància clínica de la millora del test de la marxa. Les mesures de resultats registrats pels pacients (*patient reported outcomes*) no han mostrat diferències respecte de la teràpia convencional en l'estudi comparatiu, després de 64 setmanes de tractament, tot i haver-hi canvis significatius en les variables clíniques. L'estudi CL201 sí que va detectar diferències estadísticament significatives mitjançant l'escala POSNA/PODCI, però de difícil interpretació clínica en aquests pacients.

A l'hora de valorar el tractament amb burosumab, també es consideren importants les millores possibles per a les complicacions de la teràpia convencional, com per exemple: l'hiperparatiroidisme secundari, la nefrocalcinosi i les possibles conseqüències d'un augment de valors del factor FGF-23. Les dades disponibles actualment respecte a l'acció del fàrmac en aquestes complicacions són limitades. Tampoc es disposa de dades clares relacionades amb els problemes dentals que afecten de manera rellevant la qualitat de vida dels pacients.

En general, el burosumab ha mostrat un benefici constant en els defectes ossis i es considera que pot tenir un paper en el creixement dels pacients i en la capacitat de la marxa. L'administració cada dues setmanes podria ser més convenient que la teràpia actual en la qual el pacient ha de fer diverses preses al dia. Malgrat això, es desconeix la magnitud de l'efecte que pot tenir el fàrmac en la talla final, les deformitats, la mobilitat, la qualitat de vida i les manifestacions metabòliques, com la fatiga i la debilitat muscular.

Manquen dades o són incertes en pacients naïfs a tractament convencional, pacients amb $RSS < 2$ i pacients entre 13 i 17 anys.

8. Àrea econòmica

Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 8, es presenten els costos del tractament amb burosumab davant del cost de la teràpia convencional.

Per a la teràpia convencional, el CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 8. Cost de burosumab i dels seus comparadors

	Burosumab	Fosfat + calcitriol
Presentació	CRYSVITA® 10 mg solució injectable CRYSVITA® 20 mg solució injectable CRYSVITA® 30 mg solució injectable	Fosfat NM 3,56 g pols per a solució oral (799 mg de fòsfor elemental - 100 sobres)* Rocaltrol® 0,50 µg comprimits (20 comprimits)
Preu envàs / Preu unitari†	Vial 10 mg: 3.348 € Vial 20 mg: 6.696 € Vial 30 mg: 10.044 €	F: envàs de 100 sobres 40,43 € / 1 sobre 0,4 € R: envàs de 20 comprimits 5,87 € / 1 comprimit 0,29 €
Posologia	Administració cada 2 setmanes. La dosi s'ajusta als 10 mg més pròxims Dosi inicial: 0,8 mg/kg Dosi màxima: 2 mg/kg	F: 60 mg/kg/dia R: 0,5 µg/dia o 1 µg/dia
Cost mensual (28 dies)	Dosi inicial: 6.685 € - 13.371 € Dosi màxima: 20.056 € - 53.482 €	F (900 - 2.400 mg/dia): 22,64 - 33,96 € R (0,5 - 1 µg/dia): 8,22 - 16,44 € Total: 30,86 - 50,04€
Cost anual tractament	Cost anual: 86.909 € - 658.501 €	F (900 - 2.400 mg/dia): 294,33 - 441,50 € R (0,5 - 1,0 µg/dia): 106,83 - 213,67 € Total: 401,16 - 655,17 €
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	+86.508 € / +657.846 €	

† Preu en € (PVP+IVA-RD) consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) a l'octubre de 2019 pel Fosfat NM i Rocaltrol i a data de febrer de 2021 per burosumab.

Només s'han tingut en compte el Fosfato NM® que és el comercialitzat a l'Estat espanyol.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

F: Fosfato NM®; R: Rocaltrol®.

Per als càlculs del cost dels tractaments, s'han considerat les dades aportades pels clínics experts i s'han realitzat les assumpcions següents:

- Un rang de pacients entre 15 kg i 40 kg de pes.
- Una dosi mitjana de fosfats de 60 mg/kg/dia.
- Una dosi de calcitriol entre el rang de 0,5 µg/dia a 1 µg/dia.

Així, el cost anual del tractament oscil·laria entre 86.909 € i 658.501 € segons el pes dels pacients i la dosi utilitzada. El cost incremental respecte a la teràpia convencional seria de +86.508 € a +657.846 €.

Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

L'estimació de pacients susceptibles a rebre el tractament amb burosumab prové de dades epidemiològiques obtingudes de la literatura científica, així com de dades proporcionades pels experts consultats.^{4,5}

A la taula 9 es presenta l'estimació de pacients que podrien rebre burosumab durant el primer any de la introducció al mercat.

Segons les dades epidemiològiques, a Catalunya tindríem 64 pacients amb HLX en edats compreses entre 1 i 17 anys. Tanmateix, després de consultar l'opinió dels experts, s'ha considerat un total 40 pacients amb HLX tractats actualment als hospitals del SISCAT. Dels 40 pacients tractats, s'estima que aproximadament el 25% no serien responsius a la teràpia convencional o presentarien contraindicacions o manca de tolerabilitat al tractament i, per tant, tributaris a rebre burosumab.

Taula 9. Estimació de pacients amb HLX amb signes radiogràfics de malaltia òssia en infants ≥ 1 any i adolescents amb l'esquelet en creixement

Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any	Incidència	N
0. Població de referència (habitants)		7.543.825
A. Població amb HLX	1/20.000 ^(a)	377
B. Població amb HLX entre 1-17 anys d'edat segons experts consultats		40 ^(b)
C. Població susceptible a ser tractats amb burosumab: 25%^(c)		10

^aRamon-Krauel. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2018; 9 (Supl 1).
^bLes dades de l'Instituto Nacional de Estadística (INE). Población residente por fecha, sexo y edad. Datos definitivos Enero 2017. Disponible a: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9663&L=0>. Indiquen que el percentatge de població entre 1-17 anys a Espanya és del 17%. Segons aquest percentatge i les dades d'incidència a Catalunya, el nombre de població amb HLX hauria de ser igual a 64.
^cOpinió dels experts consultats.

Si considerem les dades presentades a la taula 9, l'impacte pressupostari de tractar 10 pacients oscil·laria entre 869.090 € a 6.585.010 €, segons el pes i dosi administrada.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Consens 2019.

- Les recomanacions publicades al consens de 2019 sobre la utilització de burosumab per a la HLX es consideren preliminars per manca d'estudis de cost-efectivitat i de dades a llarg termini d'eficàcia i seguretat. No obstant això, i atesa la gravetat de la malaltia, escriuen la recomanació següent:
 - En el cas que burosumab estigui disponible, recomana considerar el tractament amb burosumab en infants amb HLX ≥ 1 any i en adolescents amb esquelets en creixement en les situacions següents: malaltia òssia manifesta amb proves radiogràfiques i refractària a la teràpia convencional; o si existeixen complicacions relacionades amb la teràpia convencional; o si s'identifica incapacitat per complir l'adherència necessària a la teràpia convencional i suposant que és factible un seguiment adequat (grau B, recomanació moderada).
 - No es recomana l'administració de burosumab en combinació amb la teràpia convencional, ni quan els nivells de fosfat en dejú entrin dins els rangs de la normalitat per edat abans d'iniciar el tractament o en presència d'insuficiència renal greu (grau X, recomanació moderada).

Avaluacions d'altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre la utilització de burosumab en pacients amb HLX

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁶	Anglaterra	10.10.2018: recomana el seu ús sempre que es compleixi l'acord econòmic establert amb el laboratori. Es considera que malgrat les incerteses en l'evidència clínica és possible que burosumab pugui proporcionar beneficis clínics importants en pacients amb HLX.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	10.02.2020: Permet la seva prescripció dins l'escenari de malaltia ultra-orfe. En tres anys es farà una re-valoració del fàrmac i es prendrà la decisió final.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	27.05.2020: Recomana el seu ús dins d'uns criteris específics: -pacients 1 any o mes en creixement amb diagnòstic confirmat, -funció renal normal, -hipofosfatèmia en dejú i -RSS ≥ 2

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
Haute Autorité de Santé (HAS) ¹⁷	França	<p>23.01.2019:</p> <p>Recomana el seu ús restringit dins el servei nacional de salut.</p> <p>Es considera que burosumab té un interès clínic significatiu i una millora moderada (ASMR III) respecte al tractament convencional de la HLX amb proves radiogràfiques de dany ossi en infants ≥ 1 any i adolescents en fase de creixement ossi, amb una forma greu i refractària al tractament estàndard o en complicacions greus.</p> <p>El posicionament terapèutic recomanat és:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacients refractaris al tractament convencional (2a línia de tractament), o - pacients amb complicacions greus (en primera línia de tractament), per als quals l'administració d'anàlegs de la vitamina D i els suplementes de fosfat no serien òptims. Les complicacions que podrien requerir el tractament amb burosumab serien: abscess dental, craniosinostosi, retard del creixement de més de 2 desviacions estàndards i nefrocalcinosi.

Bibliografia

1. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocrine Rev.* 2018;3:274–91.
2. Imel CEA, Hall G, Suite F, Indianapolis WMS, Tel IN. Pharmacological management of X-linked hypophosphataemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1188–98.
3. Lambert A, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Jt Bone Spine.* 2019;1–8.
4. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):325–33.
5. Velásquez-jones L, Medeiros-domingo M. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013;70(6):421–31.
6. Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). EPAR. Crysvida (burosumab). EMA/148319/2018. Amsterdam (the Netherlands): European Medicines Agency (EMA); march 2018 [consulta: agost 2019]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment>.
7. Carpenter T, Imel E, Holm I, Jan de Beur S, Insogna K. A clinician's guide to x-linked hypophosphatemia. *J Bone Min Res.* 2011;26(7):1381–8.
8. Haffner D, Briot K. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(July).
9. Skrinar A, Dvorak-ewell M, Evins A, Macica C. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia : Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc.* 2019;3(July):1321–34.
10. Linglart A, Blosse-duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect Mar.* 2014;3(1):13–30.
11. Ariceta G, Langman C. Growth in X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr.* 2007;166(6):303–9.
12. Carpenter T, Whyte M, Imel E, Boot A, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1987–98.
13. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, Martin JS, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1 – 4 years with X-linked hypophosphataemia : a multicentre , open-label , phase 2 trial. *Lancet.* 2019;8587(18):1–11.
14. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia : a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;6736(19):1–12.
15. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). July 2019. Identifier NCT02915705, Efficacy and Safety of Burosumab (KRN23) Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosp.

16. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people. Highly specialised technologies guidance. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); october 2018 [consulta: octubre 2019].
17. Burosumab. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); gener 2019 [consulta: octubre de 2019]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2900188/fr/crysvita-burosumab-medicament-agissant-sur-la-mineralisation-dans-le-traitement-de-l-hypophosphatemie-.